

ВІДГУК ОФІЦІЙНОГО ОПОНЕНТА

доктора медичних наук, професора Колесник Тетяни Володимирівни на дисертаційну роботу Міхалевої Тетяни Вікторівни «Клінічно-генетичні асоціації та прогнозування перебігу фібриляції передсердь неклапанного генезу у пацієнтів з поліморфізмом rs10465885 гена конексину-40», подану на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук зі спеціальності 14.01.11 – кардіологія

Актуальність теми дисертаційної роботи. Фібриляція передсердь (ФП) залишається однією з найактуальніших проблем у світовій кардіології. Серед всіх аритмій саме ФП спричиняє найбільшу кількість госпіталізацій і викликів швидкої допомоги, асоціюється з великою кількістю ускладнень, та є суттєвою проблемою для практичної охорони здоров'я. Доведено, що кожний четвертий житель Європи, США мають високий ризик виникнення ФП у середньому віці. За прогнозами американських експертів, до 2050 р. ураженість населення на ФП зросте вдвічі, – за умови, що темпи росту виявлення ФП за останнє десятиліття не продовжать прискорюватись. Згідно з даними Фремінгемського дослідження, ризик інсульту у пацієнтів з ФП у 5 разів вищий, порівняно з особами того ж віку з нормальним синусовим ритмом; поряд з цим, такі пацієнти мають також удвічі вищий ризик загальної смертності і серцевої недостатності.

У теперішній час встановлені вікові особливості ієрархії факторів, асоційованих з виникненням ФП. Так, у пацієнтів відносно більш молодого віку окремі епізоди ФП можуть виникати, наприклад, на тлі значних фізичних навантажень, зокрема виснажливих спортивних тренувань, чи гострого отруєння алкоголем. В однієї з шести осіб неможливо чітко визначити певну причину захворювання – у таких ситуаціях ФП інколи називають «ідіопатичною», і цей стан більш притаманний пацієнтам, молодшим за 65 років. Слід відмітити, що навіть короткі епізоди безсимптомної ФП (що, зазвичай, реєструються імплантованими пристроями, чи за допомогою моніторингу ЕКГ за Холтером) значно збільшують ризик інсульту, у т.ч. серед осіб з низьким ризиком

тромбоемболічних ускладнень за шкалою CHA₂DS₂-VASc, що диктує необхідність проведення ретельного скринінгу цієї аритмії.

На сьогоднішній день серед численних патофізіологічних аспектів ФП, особливо з дебютом у ранньому віці, активно досліджуються генетичні фактори, патогенетична сутність яких може реалізовуватись незалежно від супутньої серцево-судинної патології. Приблизно у третини пацієнтів з ФП виявляють різноманітні генетичні варіанти, асоційовані з виникненням ФП, незважаючи на відносно низький додатковий ризик, зумовлений фенотиповими факторами. Серед таких генетичних варіантів слід виділити онднуклеотидний поліморфізм (ОНП) rs10465885 гена *GJA5*, що кодує білок щілинних з'єднань конексин-40 (Cx40). На сьогоднішній день проведені численні дослідження, які підкреслюють важливу роль порушень системи конексинів, зокрема Cx40, в аритмогенезі, у т.ч. при ФП.

Генетичні дослідження є перспективним напрямом в аритмології, оскільки їх результати в майбутньому можуть стати корисними для визначення ймовірності виникнення ФП, діагностики та вибору оптимальної стратегії її лікування, а також прогнозування клінічного перебігу цієї аритмії та асоційованих ускладнень. З цієї точки зору, значний науковий і практичний інтерес представляє питання оптимізації тактики ведення пацієнтів з ФП неклапанного генезу на підставі дослідження клінічно-генетичних асоціацій ОНП гена *GJA5* (rs10465885), що кодує Cx40, формування окремих фенотипових груп пацієнтів з ФП, а також встановлення предикторів і стратифікація ризику рецидиву ФП на різних етапах динамічного спостереження після відновлення синусового ритму, враховуючи при цьому ОНП rs10465885. Вирішенню цього науково-практичного завдання кардіології присвячена дисертаційна робота Міхалевої Т.В., що є актуальною і своєчасною.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами, грантами. Дисертаційне дослідження є частиною науково-дослідної роботи відділу аритмій серця Державної установи «Національний науковий центр «Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска» НАМН України «Дослідити перебіг фібриляції та тріпотіння передсердь в залежності від стану ренін-ангіотензинової системи та

інтенсивності системного запалення» (№ державної реєстрації 0114U000025).
Здобувач є співвиконавцем зазначеної теми.

Наукова новизна результатів дослідження. У роботі Т.В. Міхалевої розглянуто ряд аспектів, що мають наукову новизну. Вивчено алельний поліморфізм гена Sx40 (rs10465885) серед європеїдів з ФП, які є представниками різних регіонів України, а також у осіб групи контролю без ФП, але наявними факторами ризику серцево-судинних захворювань. Детально проаналізовано клінічні характеристики та структурно-функціональний стан міокарда у пацієнтів з ФП за різних генотипів rs10465885 гена конексину-40.

Поглиблено наукові уявлення про фенотипові особливості пацієнтів з ФП з виділенням чотирьох фенотипових кластерів (груп) на основі нейромережевого кластерного аналізу. Серед сформованих фенотипових груп виділено кластер, який характеризувався частішим виявленням носіїв генотипу CC (rs10465885) і був представлений, в основному, чоловіками молодшого віку без значущих коморбідних станів, асоціювався з рідшим виявленням артеріальної гіпертензії та меншою тривалістю її анамнезу, частішим виявленням міокардіофіброзу, а також, у переважній більшості випадків, – відсутністю ознак серцевої недостатності (СН) і виражених структурно-функціональних порушень міокарда, зокрема лівого шлуночка (ЛШ). Крім того, у цьому кластері частіше траплялись особи з більш раннім дебютом ФП (до 40 років включно), її безсимптомним перебігом, а також меншим ризиком тромбоемболічних ускладнень за шкалою CHA₂DS₂-VASc.

Вагомим фрагментом роботи є довготривале спостереження за включеними у дослідження пацієнтами, результати якого доповнили наукові дані щодо зв'язку ОНП rs10465885 гена Sx40 з клінічним перебігом ФП, зокрема її рецидивуванням після відновлення синусового ритму (ВСР).

Побудову й аналіз нейромережевих моделей дозволило розширити можливості прогнозування рецидиву ФП на окремих етапах спостереження після ВСР, що можна вважати одним із визначальних аспектів дисертаційної роботи. Доведено статистичну адекватність нелінійних нейромережевих моделей, які, поряд з окремими фенотиповими ознаками, включають також і генотип

rs10465885, щодо визначення ймовірності рецидиву ФП після ВСР на окремих етапах спостереження.

У науковому плані важливо відмітити, що дисертантом оптимізовано систему стратифікації ризику рецидиву ФП після ВСР при 3-місячному та 1-річному спостереженні шляхом виділення фенотип-генотипових груп з додатковим підвищенням ризику відповідного клінічного наслідку, враховуючи при цьому генотип rs10465885 гена Cx40. Для визначення ймовірності рецидиву ФП на окремих етапах спостереження після ВСР з урахуванням генотипу rs10465885 гена Cx40, запропоновано додатково враховувати такі фенотипові ознаки, як бал за шкалою CHA₂DS₂-VASc, середньостінкове фракційне укорочення ЛШ, наявність і стадію СН, ступінь збільшення передньо-заднього розміру лівого передсердя, а також факт уперше діагностованої ФП.

Практичне значення результатів дослідження полягає в обґрунтуванні доцільності визначення ОНП rs10465885 гена Cx40 у клінічній практиці ведення окремих категорій пацієнтів з ФП, – а саме з метою удосконалення комплексу діагностичних заходів та оптимізації стратифікації ризику рецидиву цієї аритмії після ВСР.

Установлені дисертантом асоціації ОНП rs10465885 з окремими клінічними та ехокардіографічними показниками можуть бути використані для доповнення існуючих підходів до фенотипування пацієнтів з ФП. Автором було вперше продемонстровано, що носійство генотипу rs10465885 СС асоціюється з додатковим підвищенням ризику «раннього» і «пізнього» рецидиву ФП після ВСР (при 3-місячному та 1-річному спостереженні, відповідно) в окремих категорій пацієнтів.

Виділення запропонованих фенотип-генотипових груп ризику дає можливість оптимізувати тактику ведення пацієнтів з ФП шляхом утілення в клінічній практиці наступних заходів: якомога більш раннє (відносно дебюту ФП) встановлення приналежності до групи високого ризику рецидиву цієї аритмії після ВСР; інтенсифікація динамічного моніторингу, з активнішим виявленням безсимптомної ФП; своєчасне скерування пацієнтів до спеціалізованих центрів

для комплексного оцінювання доцільності проведення інвазивного лікування ФП; своєчасна і перманентна реалізація профілактичних заходів (немедикаментозних і медикаментозних), спрямованих на раннє виявлення й адекватну корекцію модифікованих станів, у т.ч. закладених до шкали CHA₂DS₂-VASc, і, відповідно, запобігання підвищенню ризику тромбоемболічних ускладнень ФП, а також її рецидивування після ВСР і прогресування з трансформацією у постійну форму.

За результатами дослідження розроблено та запропоновано новий спосіб віднесення до групи ризику рецидиву ФП упродовж найближчих 12 місяців після ВСР з урахуванням ОНП rs10565885 (патент України на корисну модель № 124303 від 26.03.18.).

Практична значущість дисертації підтверджується широким впровадженням її результатів у роботу багатьох закладів охорони здоров'я України другого та третього рівнів, а також у навчальний процес кафедр терапевтичного профілю окремих вищих медичних навчальних закладів.

Ступінь обґрунтованості наукових положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації. Дисертаційна робота Міхалевої Т.В. виконана на високому науковому та сучасному методологічному рівні. Обґрунтованість наукових положень, висновків і практичних рекомендацій засновані на достатньому об'ємі включеної вибірки пацієнтів і осіб контрольної групи, достовірності первинних даних, застосуванню сучасних методів статистичної обробки.

Для реалізації поставлених мети і завдань дослідження дисертантом було обстежено 186 пацієнтів з ФП неклапанного генезу віком від 18 до 65 років, що виникла на тлі гіпертонічної хвороби (ГХ), ішемічної хвороби серця (ІХС), їхнього поєднання, міокардіофіброзу (МФ), а також метаболічної кардіоміопатії. Для виконання генетичного фрагменту дослідження була залучена контрольна група, представлена 78 практично здоровими особами, які не мали ФП і не приймали антиаритмічних препаратів на момент огляду і в анамнезі. Особи контрольної групи обстежувались на базі відділу популяційних досліджень ДУ «ННЦ «Інститут кардіології ім. акад. М.Д. Стражеска» НАМН України». Пацієнти

з ФП та особи контрольної групи мали європеоїдне походження, представляли різні регіони України і не були пов'язані між собою сімейними зв'язками.

Усім пацієнтам було проведене комплексне обстеження, яке включало визначення цілої низки показників клінічних, лабораторних, молекулярно-генетичних та інструментальних методів дослідження. Реалізація генетичного фрагменту дослідження була здійснена на базі лабораторії генетичних і цитометричних досліджень ДУ «ННЦ «Інститут кардіології ім. акад. М.Д. Стражеска» НАМН України». Алельну дискримінацію $T^{-26} \rightarrow C$ ОНП rs10465885, розташованого в регуляторному ТАТА-боксі (ТАТА box або Hogness box) промотора В гена, що кодує *Sx40 (GJA5)* вивчали у 112 (60,2%) пацієнтів з ФП та 78 контрольних осіб за допомогою методу полімеразної ланцюгової в реальному часі, із застосуванням відповідного програмного забезпечення.

За результатами спостереження за включеними пацієнтами з ФП, у 104 осіб ретроспективно проаналізували 122 випадки ВСР. Медіана спостереження становила 23 місяці.

Автором використані сучасні методи статистичної обробки за допомогою ряду програмних пакетів, включаючи Statistica v. 7.0 і 12.6 (StatSoft, Inc., USA), SPSS v. 25.0 (Armonk, NY: IBM Corp., USA), MedCalc v. 17.9.7 (MedCalc Software bvba, Belgium), MedStat v. 1.0 та EZR v. 1.36. Відповідність розподілу генотипів rs10465885 закону Hardy-Weinberg вивчали за допомогою тесту χ^2 Пірсона з використанням окремих online-калькуляторів. Для проведення нейромережевого аналізу (нейромережевий генетичний алгоритм; кластерних аналіз; побудова лінійних і нелінійних нейромережевих моделей прогнозування рецидиву ФП після ВСР) застосовували пакети Statistica v. 7.0 і Statistica Neural Networks v. 4.0e.

Оцінка змісту дисертації та її завершеності. Рецензована дисертаційна робота має традиційну структуру і складається з анотацій, вступу, огляду літератури, розділу «Клінічна характеристика обстежених осіб та основні методи дослідження», чотирьох розділів оригінальних досліджень, розділу аналізу та узагальнення отриманих результатів, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел і додатків. Дисертація викладена на 451 сторінці

друкованого тексту, ілюстрована 70 таблицями і 41 рисунком. Список використаних джерел містить 477 найменувань, з них 44 кирилицею та 433 латиницею. Дисертація й автореферат викладені українською мовою.

Аналіз змісту, структури та обсягу дисертації й автореферату, обґрунтованості сформульованих висновків і практичних рекомендацій дозволяє констатувати, що дисертаційна робота й автореферат Міхалевої Т.В. повністю відповідають вимогам діючого Порядку присудження наукового ступеня кандидата наук та спеціальності 14.01.11 – кардіологія.

Основні частини дисертаційної роботи представлені в анотації, яка викладена українською та англійською мовами, а також список публікацій здобувача. В анотації стисло викладені основні результати дослідження, а також аспекти наукової новизни і практичного значення. Список публікацій здобувача за темою дисертації містить 27 найменувань, у т.ч. 8 робіт англійською мовою (4 публікації – у закордонних англійськомовних виданнях).

У вступі обґрунтовано вибір теми дисертаційної роботи, викладені зв'язок дослідження з науковими програмами і темами, сформульовані мета і завдання дослідження, визначені його об'єкт, предмет і методи реалізації поставлених мети і завдань, наукова новизна і практична значущість отриманих результатів, особистий внесок здобувача, наведені дані щодо оприлюднення результатів дослідження на наукових форумах та їх впровадження у роботу лікувально-профілактичних установ і вищих медичних навчальних закладів України.

Перший розділ дисертаційної роботи присвячений розгляду сучасного стану проблеми ФП: епідеміологічна ситуація в Україні та світі; асоційовані стани; роль генетичного поліморфізму у стратифікації ризику виникнення ФП та її ускладнень; патогенетична значущість порушень системи конексинів при ФП; асоціація алельного поліморфізму генів конексинів, у т.ч. Cx40, з ФП та її патофізіологічними механізмами; перспективи трансляції результатів генетичних досліджень при ФП у клінічну практику.

У другому розділі дисертаційної роботи детально наведено клінічні характеристики 186 пацієнтів з ФП та 78 осіб контрольної групи, а також

представлено основні методи дослідження. Деталізовані методи статистичної обробки зібраних даних, при цьому увага акцентована на таких її аспектах, як перевірка відповідності розподілу генотипів rs10464885 у групі контролю закону Hardy-Weinberg, застосування самоорганізованих нейронних мереж Кохонена з метою кластеризації вибірки пацієнтів з ФП, а також побудова й аналіз лінійних і нелінійних нейромережових моделей.

У третьому розділі деталізовано характеристику пацієнтів, їх стратифікація за клінічними формами ФП, представлені результати дослідження ОНП rs10465885 серед європеїдів, які є представниками різних регіонів України (пацієнти з ФП та особи без ФП). Встановлено, що групи пацієнтів з різними клінічними формами ФП були зіставні за цілою низкою показників, зокрема наступними: індекс маси тіла; частота виявлення ГХ, ІХС та її клінічних форм, МФ, цукрового діабету типу 2, хронічного обструктивного захворювання легень та хронічної хвороби нирок; величина розрахованої швидкості клубочкової фільтрації; вік дебюту ФП; бал за шкалою CHA₂DS₂-VASc. Випадки безсимптомної ФП найчастіше виявляли серед пацієнтів з персистентною формою, порівняно з пароксизмальною та постійною її формами. Окрім того, порівнювані групи були зіставні за наявністю і ступенем гіпертрофії ЛШ. У підсумку зауважується, що класифікація клінічних форм ФП, яка є загальноприйнятою на сьогоднішній день, не може бути вичерпною щодо врахування усієї клінічної і патофізіологічної гетерогенності цієї аритмії, оскільки виникнення і прогресування ФП можливе на тлі різного ступеня вираженості факторів ризику та структурно-функціональних змін міокарда. У зв'язку з цим, науковий і практичний інтерес представляє вивчення інших чинників, асоційованих з ФП, зокрема генетичних.

Автором уперше встановлений розподіл алелів (С і Т) і генотипів rs10465885 (ТТ, СТ і СС) серед пацієнтів з ФП та осіб контрольної групи, що належать до європеїдів і представляють різні регіони України. Поряд з цим, проаналізовані можливі причини відсутності статистично значущих відмінностей щодо розподілу алелів і генотипів rs10465885 в основній і контрольній групах,

зокрема у контексті зіставлення з результатами окремих світових досліджень щодо однойменного ОНП.

У четвертому розділі описані клінічні характеристики та показники структурно-функціонального стану міокарда у пацієнтів з різними генотипами rs10465885 гена Cx40. Слід зазначити, що порівнювані групи пацієнтів-носіїв генотипів TT, CT і CC були зіставними як за віком включення в дослідження, так і віком дебюту ФП. При порівнянні фенотипових показників у пацієнтів з ФП і різними генотипами rs10465885, було встановлено, що група генотипу CC, порівняно з об'єднаною групою генотипів TT/CT, характеризувалася рідшим виявленням осіб з ознаками СН, а також частішим – пацієнтів з уперше діагностованою ФП (з невідомою точною давністю її епізоду). Поряд з цим, група CC, порівняно з TT/CT, вирізнялась вищим середнім значенням середньостінкового фракційного укорочення ЛШ, а також рідшим виявленням пацієнтів з гіпертрофією ЛШ. У зв'язку з відсутністю статистично значущих відмінностей за більшістю досліджуваних показників у порівнюваних групах, для визначення їхніх можливих взаємозв'язків з ОНП rs10465885 був застосований нейромережевий генетичний алгоритм.

У п'ятому розділі наведено результати порівняльного аналізу фенотипових кластерів пацієнтів з ФП, сформованих на базі показників, відібраних за допомогою нейромережевого генетичного алгоритму як такі, що асоційовані з ОНП rs10465885. Дисертантом виділено фенотипову групу пацієнтів з ФП, яка асоціювалась з частішим виявленням носіїв генотипу rs10465885 CC, і була представлена, переважно, чоловіками з найбільш раннім дебютом аритмії (у віці до 40 років включно), без значущих коморбідних станів і структурно-функціональних змін міокарда ЛШ. Окрім того, цій групі пацієнтів були притаманні частіше виявлення випадків безсимптомної ФП і нижчий ризик її тромбоемболічних ускладнень за шкалою CHA₂DS₂-VASc. У підсумку зазначається, що виділення у клінічній практиці окремих фенотипових груп пацієнтів з ФП є доцільним не лише з точки зору поглиблення уявлень про різне «тло» для виникнення цієї аритмії, а й вивчення особливостей клінічного перебігу

ФП залежно від певного фенотипового «портрету» таких пацієнтів, у т.ч. з урахуванням генетичних чинників.

У шостому розділі подані основні результати спостереження, зокрема ретроспективно проаналізовані випадки ВСР і трансформації у постійну форму ФП. Визначено, що приналежність до зазначеного вище фенотипового кластера, за умови носійства генотипу rs10465885 CC, – асоціюється з додатковим підвищенням ризику рецидиву ФП після ВСР при 3- і 6-місячному спостереженні. Важливою з практичної точки зору виявилась зіставність ризику рецидиву ФП після ВСР при 1-річному спостереженні у пацієнтів з «0» і « ≥ 2 » балами за шкалою CHA₂DS₂-VASc. Таким чином, при плануванні довготривалого спостереження у пацієнтів з ФП, які мають мінімальну фенотипову «обтяженість», слід урахувувати, що зазначена категорія осіб потребує настільки ж ретельного динамічного моніторингу, як і пацієнти з більш «обтяженим» фенотиповим «профілем», – з реалізацією відповідних профілактичних заходів, спрямованих на своєчасне виявлення й адекватну корекцію модифікованих станів, запобігання підвищенню ризику тромбоемболічних ускладнень ФП, а також її рецидивування після ВСР і прогресування з трансформацією у постійну форму.

Автором продемонстровано послідовне застосування логістичного регресійного аналізу, лінійних та нелінійних нейромережових моделей для визначення предикторів рецидиву ФП після ВСР при 3-місячному та 1-річному спостереженні. За результатами нелінійного нейромережового аналізу визначені окремі фенотипи пацієнтів, в яких носійство генотипу CC (rs10465885) гена конексину-40 асоціюється з додатковим підвищенням ризику «раннього» і «пізнього» рецидиву ФП після ВСР.

У шостому розділі дисертантом показано, що предикторами встановлення постійної форми ФП, на відміну від ОНП rs10465885 гена Cx40, виявились тривалість анамнезу ГХ, а також середня чи максимальна анамнестична тривалість епізодів ФП.

У сьомому розділі «Аналіз та узагальнення результатів дослідження» автор проводить зіставлення отриманих результатів з даними світових досліджень щодо

тематики, яка вивчається. Дисертант пропонує варіанти клінічної інтерпретації встановлених закономірностей, аналізує потенційні шляхи трансляції отриманих результатів у клінічну практику з урахуванням світового досвіду, зокрема практичну значущість генетичного тестування і виділення фенотип-генотипових груп підвищеного ризику рецидиву ФП після ВСР. Окреслюються перспективи подальшого наукового пошуку з обговорюваної проблематики.

Висновки і практичні рекомендації ґрунтуються на отриманих автором результатах дисертаційної роботи, що базуються на опрацюванні достовірних даних, сформульовані відповідно до поставлених мети і завдань дослідження. Викладені висновки послідовно, у логічний спосіб конкретизують найбільш значущі результати дослідження, засвідчують вирішення поставлених автором завдань роботи і забезпечують повноту розкриття теми дисертації. Сформульовані практичні рекомендації можуть бути використані в лікувально-діагностичному процесі.

У цілому, рецензована дисертаційна робота є самостійною завершеною науковою працею, а зміст автореферату повністю відображає її основні положення.

Недоліки, зауваження і побажання. Робота заслуговує на позитивну оцінку, однак є зауваження щодо об'єму деяких таблиць, що, в певній мірі, пов'язано з великою кількістю клінічного матеріалу. В тексті дисертації є поодинокі стилістичні помилки. Дані зауваження не є принциповими і не зменшують теоретичної та практичної цінності дисертаційного дослідження.

Під час офіційного захисту дисертанту пропонується дискусія з наступних питань:

1. На Вашу думку, на якому етапі ведення пацієнтів з минулими формами ФП є найбільш доцільним проведення молекулярно-генетичного дослідження з визначенням поліморфізму rs10465885 гена Cx-40, та яким хворим дане обстеження є необхідним в першу чергу?

2. При статистичному аналізі Вами була використана комбінація сучасних систем автоматизованої обробки даних, новітніх технологій математичного й інформаційного моделювання. У чому переваги використання саме нейромережевого аналізу перед іншими методами обробки отриманих Вами даних?

Слід зауважити, що ці запитання не применшують наукових здобутків дисертанта, і поставлені лише у дискусійному плані.

Публікації та оприлюднення отриманих результатів дисертаційної роботи. За матеріалами дисертації опубліковано 27 наукових праць, зокрема 6 статей (5 – у журналах, що внесені до переліку наукових фахових видань України, 1 – у закордонному науковому виданні) та 21 тези доповідей на наукових форумах.

Основні положення дисертаційного дослідження Міхалевої Т.В. були оприлюднені на наукових форумах різного рівня, зокрема наступних: IV-VIII Науково-практичні конференції Асоціації аритмологів України (Київ, 2014-2018); XV-XVIII Національні конгреси кардіологів України (Київ, 2014-2017); Конгреси Європейського товариства кардіологів (Рим, Італія, 2016; Барселона, Іспанія, 2017); 25-й Європейський конгрес з артеріальної гіпертензії (Мілан, Італія, 2015).

Результати досліджень, представлені в авторефераті, повністю відповідають змісту дисертаційної роботи.

Рекомендації щодо використання результатів дисертаційного дослідження у практиці. Результати, отримані Міхалевою Т.В. при виконанні дисертаційного дослідження, можуть бути використані у роботі терапевтичних і кардіологічних відділень, спеціалізованих аритмологічних відділень, у практиці сімейних лікарів, терапевтів, кардіологів, аритмологів (у т.ч. інвазивних), а також у навчальному процесі на кафедрах терапевтичного профілю у вищих медичних навчальних закладах.

Загальний висновок щодо дисертаційної роботи. Дисертаційна робота Міхалевої Т.В. «Клінічно-генетичні асоціації та прогнозування перебігу фібриляції передсердь неклапанного генезу у пацієнтів з поліморфізмом

rs10465885 гена конексину-40», виконана в ДУ «ННЦ «Інститут кардіології ім. акад. М.Д. Стражеска» НАМН України» та подана на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук зі спеціальності 14.01.11 – кардіологія, є актуальним завершеним дослідженням, яке містить положення, що характеризуються науковою новизною і дозволяють вдосконалити клінічну практику. У роботі представлено вирішення актуального науково-практичного завдання кардіології – удосконалення системи діагностичних заходів і стратифікації ризику рецидиву ФП неклапанного генезу шляхом визначення одонуклеотидного поліморфізму rs10465885 гена конексину-40 і встановлення клінічно значущих генотип-фенотипових асоціацій.

Таким чином, дисертація Міхалевої Т.В. відповідає вимогам «Порядку присудження наукових ступенів», затвердженого постановою Кабінету Міністрів України № 567 від 24 липня 2013 року, щодо дисертаційних робіт на здобуття наукового ступеня кандидата наук, і спеціальності 14.01.11 «Кардіологія», а Міхалева Тетяна Вікторівна заслуговує на присудження наукового ступеня кандидата медичних наук.

Офіційний опонент,
завідувач кафедри пропедевтики внутрішньої
медицини ДЗ «Дніпропетровська медична
академія МОЗ України»
д.мед.н., професор


Підпис Т.В. Колесник
ЗАСВІДЧУЮ
ДЗ «ДНІПРОПЕТРОВСЬКА МЕДИЧНА АКАДЕМІЯ МОЗ УКРАЇНИ»
20__ р.
